

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

2.1.1 Tinjauan Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

Serai dipercaya berasal dari Asia Tenggara atau Sri Lanka. Tanaman ini tumbuh alami di Sri Lanka, tetapi dapat ditanam pada berbagai kondisi tanah di daerah tropis yang lembab, cukup sinar matahari dan memiliki curah hujan relatif tinggi. Kebanyakan serai ditanam untuk menghasilkan minyak atsirinya secara komersial dan untuk pasar lokal sebagai perisa atau rempah ratus (Chooi, 2008). Tanaman serai banyak ditemukan di daerah Jawa yaitu pada dataran rendah yang memiliki ketinggian 60-140 mdpl (Armando, 2009).

Tanaman serai dikenal dengan nama berbeda di setiap daerah. Daerah Jawa mengenal serai dengan nama sereh atau sere. Daerah Sumatera dikenal dengan nama serai, sorai atau sanger-sange. Kalimantan mengenal nama serai dengan nama belangkak, senggatau atau salai. Nusa Tenggara mengenal serai dengan nama see, nau sina atau bu muke. Sulawesi mengenal nama serai dengan nama tonti atau sare sedangkan di Maluku dikenal dengan nama hisa atau isa (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

Kedudukan taksonomi tumbuhan serai menurut Santoso (2007), yaitu sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Poales
Famili	: Poaceae/Graminae
Genus	: <i>Cymbopogon</i>
Spesies	: <i>Cymbopogon nardus</i> L. Rendle

2.1.3 Morfologi Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

Tanaman serai merupakan tanaman dengan habitus terna perenial yang tergolong suku rumput-rumputan (Tora, 2013). Tanaman serai mampu tumbuh sampai 1-1,5 m. Panjang daunnya mencapai 70-80 cm dan lebarnya 2-5 cm, berwarna hijau muda, kasar dan memiliki aroma yang kuat (Wijayakusuma, 2005). Serai memiliki akar yang besar dan merupakan jenis akar serabut yang berimpang pendek (Arzani dan Riyanto, 1992). Batang serai bergerombol dan berumbi, serta lunak dan berongga. Isi batangnya merupakan pelepah umbi pada pucuk dan berwarna putih kekuningan. Namun ada juga yang berwarna putih keunguan atau kemerahan (Arifin, 2014).

Daun tanaman serai berwarna hijau dan tidak bertangkai. Daunnya kesat, panjang, runcing dan memiliki bentuk seperti pita yang makin ke ujung makin runcing dan berbau citrus ketika daunnya diremas. Daunnya juga memiliki tepi yang kasar dan tajam. Tulang daun tanaman serai tersusun sejajar dan letaknya tersebar pada batang. Panjang daunnya sekitar 50-100 cm sedangkan lebarnya kira-kira 2 cm. Daging daun tipis, serta pada permukaan dan bagian bawah daunnya berbulu halus (Arzani dan Riyanto, 1992).

Tanaman serai jenis ini jarang sekali memiliki bunga. Jika ada, bunganya tidak memiliki mahkota dan merupakan bunga berbentuk bulir majemuk, bertangkai atau duduk, berdaun pelindung nyata dan biasanya berwarna putih. Buah dan bijinya juga jarang sekali atau bahkan tidak memiliki buah maupun biji (Arzani dan Riyanto, 1992; Sudarsono dkk., 2002).



Gambar 2.1 Morfologi Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.) (Anonim, 2016)

2.1.4 Kandungan Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

Tanaman serai mengandung minyak esensial atau minyak atsiri. Minyak atsiri dari daun serai rata-rata 0,7% (sekitar 0,5% pada musim hujan dan dapat mencapai 1,2% pada musim kemarau). Minyak sulingan serai wangi berwarna kuning pucat. Bahan aktif utama yang dihasilkan adalah senyawa aldehid (sitronelol- $C_{10}H_{16}O$) sebesar 30-45%, senyawa alkohol (sitronelol- $C_{10}H_{20}O$ dan geraniol- $C_{10}H_{18}O$) sebesar 55-65% dan senyawa-senyawa lain seperti geraniol, sitral, nerol, metil, heptonon dan dipentena (Khoirotunnisa, 2008). Senyawa penyusun minyak atsiri serai dapat dilihat pada **Tabel II.1** :

Tabel II.1 Senyawa Penyusun Minyak Atsiri Serai

Senyawa Penyusun	Kadar (%)
Sitronelal (antioksidan)	32-45
Geraniol (antioksidan)	12-18
Sitronellol	12-15
Geraniol asetat	3-8
Sitronellil asetat	2-4
L- Limonene	2-5
Elemol & Seskwiterpene lain	2-5
Elemene & Cadinene	2-5

Sumber : Guenther (2006)

Pada akar tanaman serai mengandung kira-kira 0,52% alkaloid dari 300 g bahan tanaman. Daun dan akar tanaman serai mengandung flavonoid yaitu luteolin, luteolin 7-*O*-glucoside (*cynaroside*), *isoscoparin* dan 2''-*O*-*rhamnosyl isoorientin*. Senyawa flavonoid lain yang diisolasi dari bagian aerial tanaman serai yaitu quercetin, kaempferol dan apigenin (Opeyemi Avoseh, 2015).

2.1.5 Manfaat Tanaman Serai (*Cymbopogon nardus* L.)

Berdasarkan pada beberapa penelitian mengenai tanaman serai, ekstrak daunnya mengandung senyawa senyawa alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, fenol dan steroid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan melalui penghambatannya terhadap radikal bebas DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) dengan nilai IC_{50} terbaik pada ekstrak etanol 70% sebesar 79,444 mg/L (Rahmah, 2014).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Agbafor dan Akubugwo (2008), ekstrak serai dengan dosis 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB yang diberikan selama 7 hari memiliki efek sebagai hipokolesterolemia. Aktivitas kolesterol ditunjukkan dengan adanya senyawa flavonoid yang dapat memperbaiki profil lipid secara

bermakna, hal ini terjadi karena flavonoid berperan sebagai antioksidan dan dapat menekan terbentuknya interleukin proinflamasi. Flavonoid mampu memperbaiki endotel pembuluh darah, dapat mengurangi kepekaan LDL terhadap pengaruh radikal bebas (Wayan dan Made, 2012).

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa minyak atsiri yang disempatkan ke udara membantu menghilangkan bakteri, jamur, bau pengap, dan bau yang tidak menyenangkan. Selain menyegarkan udara, aroma alami minyak atsiri juga dapat mempengaruhi emosi dan pikiran serta menciptakan suasana tenang dan harmonis (Arzani dan Riyanto, 1992).

2.2 Alpukat (*Persea americana* M.)

2.2.1 Tinjauan Tanaman Alpukat (*Persea americana* M.)

Tanaman alpukat merupakan tanaman buah berupa pohon dengan nama alpuket (Jawa Barat), alpokat (Jawa Timur/Jawa Tengah), boah pokat, jamboo pokat (Batak), advokat, jamboo mentega, jamboo pooan, pookat (Lampung) dan lain-lain.

Tanaman alpukat berasal dari dataran rendah/tinggi Amerika Tengah dan diperkirakan masuk ke Indonesia pada abad ke-18. Secara resmi antara tahun 1920-1930 Indonesia telah mengintroduksi 20 varietas alpukat dari Amerika Tengah dan Amerika Serikat untuk memperoleh varietas-varietas unggul guna meningkatkan kesehatan dan gizi masyarakat, khususnya di daerah dataran tinggi.

Tanaman alpukat merupakan salah satu tanaman yang memiliki manfaat sebagai obat tradisional (Dalimartha, 2008). Ukuran tanaman ini bervariasi dari yang sedang hingga besar (9-20 m). Alpukat bukan merupakan tanaman musiman, tetapi beberapa varietas kehilangan daunnya dalam waktu singkat sebelum berbunga.

2.2.2 Klasifikasi Tanaman Alpukat (*Persea americana* M.)

Menurut Rukmana (1997), sistematika tanaman alpukat (*Persea americana* Mill.) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae
 Ordo : Ranales
 Famili : Lauraceae
 Genus : Persea
 Spesies : *Persea americana* Mill.

2.2.3 Morfologi Tanaman Alpukat (*Persea americana* M.)

Daun alpukat memiliki panjang 7-41 cm (Yasir *et al.*, 2010). Daun bentuknya jorong sampai bundar telur atau ovalis memanjang, tebal, dan letaknya berdesakan di ujung ranting. Pangkal dan ujung daun meruncing, tepi rata, kadang-kadang agak menggulung ke atas permukaan daun gundul. Pertulangan daun menyirip, dengan panjang 5-20 cm dan lebar 3-12 cm. Daun alpukat muda berwarna kemerahan dan berbulu, serta menjadi halus, kasap (*leathery*), dan berwarna hijau gelap ketika dewasa (Dalimartha, 2008; Yasir *et al.*, 2010). Bulu pada daun akan berubah sesuai dengan usia daun. Daun dan tangkai yang baru tumbuh berbulu lebat, sedangkan daun tua halus dan mengkilap di bagian atas tetapi berbulu pada bagian bawahnya. Warna daun bervariasi berdasarkan ras mulai dari hijau gelap hingga hijau-kekuningan (Ospina, 2004).



Gambar 2.2 Morfologi Tanaman Alpukat (*Persea americana* Mill) (Anonim, 2016)

2.2.4 Kandungan Tanaman Alpukat (*Persea americana* M.)

Alpukat kaya akan berbagai macam kandungan kimia. Buah dan daunnya mengandung saponin, alkaloida dan flavonoid, selain itu daunnya juga mengandung polifenol, quersetin, dan gula alkohol persit. Sementara daging buahnya mengandung tanin (Permadi, 2006).

Daun alpukat memiliki aktifitas antioksidan dan membantu dalam mencegah atau memperlambat kemajuan berbagai oksidatif stres yang berhubungan dengan penyakit (Owalabi, 2010). Daun alpukat mengandung senyawa flavonoid, tanin katekat, kuinon, saponin dan steroid/triterpenoid (Maryati *et al.*, 2007). Namun, kandungan tanin dalam daun dan buah alpukat rendah sehingga bebas dari rasa sepat (*astringent*) (Arukwe *et al.*, 2012). Menurut Katja *et al.* (2009), ekstrak daun alpukat berpotensi sebagai sumber antioksidan alami karena memiliki kandungan total fenol yang tinggi yaitu mencapai 161,43 ppm. Tambunsaribu (2013) mengatakan bahwa ekstrak daun alpukat mengandung senyawa fenol jenis flavonoid yang tinggi dan memiliki nilai IC_{50} sebesar 114,95 ppm. IC_{50} (*Inhibitory Concentration*) merupakan parameter yang digunakan untuk pengukuran aktivitas antioksidan, yaitu bilangan yang menunjukkan konsentrasi ekstrak yang mampu menghambat aktivitas suatu radikal sebesar 50%. Nilai IC_{50} berbanding terbalik dengan kemampuan senyawa yang bersifat sebagai antioksidan. Semakin kecil nilai IC_{50} berarti semakin kuat daya antioksidannya (Molyneux, 2004). Senyawa fitokimia dari daun, buah, dan biji alpukat (*Persea americana*) dalam mg/100 g dapat dilihat pada Tabel II.2.

Tabel II.2 Kandungan Senyawa Alpukat (*Persea americana* Mill) dalam mg/100 g

Konstituen	Daun	Buah	Biji
Saponin	1.29 \pm 0.08	0.14 \pm 0.01	19.21 \pm 2.81
Tanin	0.68 \pm 0.06	0.12 \pm 0.03	0.24 \pm 0.12
Flavonoid	8.11 \pm 0.14	4.25 \pm 0.16	1.90 \pm 0.07
Glikosida sianogen	ND	ND	0.06 \pm 0.02
Alkaloid	0.51 \pm 0.21	0.14 \pm 0.00	0.72 \pm 0.12
Fenol	3.41 \pm 0.64	2.94 \pm 0.13	6.14 \pm 1.28
Steroid	1.21 \pm 0.14	1.88 \pm 0.19	0.09 \pm 0.00

Sumber : Arukwe *et al.*, (2012)

ND : *Not Detected* (tidak terdeteksi)

Senyawa flavonoid yang terekstrak dari daun alpukat adalah isorhamnetin, luteolin, rutin, kuersetin dan apigenin. Kuersetin dalam daun alpukat memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi dibandingkan dengan isorhamnetin, luteolin, rutin, apigenin, bahkan Butil Hidroksi Anisol (BHA) (Owalabi *et al.*, 2010).

2.2.5 Manfaat Tanaman Alpukat (*Persea americana* M.)

Pada daunnya memberikan rasa pahit dan kelat yang bersifat sebagai antibakteri, antihipertensi, antikonvulsan dan antivirus. Selain itu, biji alpukat memiliki sifat peluruh air seni (diuretik) dan jugamemiliki berbagai macam efek farmakologis seperti antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antijamur dan analgesik (Permadi, 2006 ; Idris *et al.*, 2009).

Menurut penelitian yang dilakukan Owolabi (2010), daun alpukat memiliki aktivitas antioksidan dan membantu dalam mencegah atau memperlambat kemajuan berbagai oksidatif stress yang berhubungan dengan penyakit.

Pada beberapa penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Kolawole *et al.*, (2012) ekstrak daun alpukat pada dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB dapat menurunkan nilai kolesterol total, trigliserida dan LDL secara signifikan bahkan mampu menaikkan nilai HDL. Dosis 20 mg/kgBB penurunan kolestrol total, trigliserida dan LDL yakni: 54,2%, 46,2 %, 65,6% dan menaikkan nilai HDL sebesar 60%. Dosis ditingkatkan menjadi 40 mg/kgBB penurunan dari kolestrol total, trigliserida dan LDL juga semakin besar 60,4%, 69,2%, 87,5% serta nilai HDL juga mengalami peningkatan yang besar menjadi 80%. Jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bray (2007) ekstrak daun alpukat pada dosis 10 mg/KgBB dengan pemberian 8 minggu menurunkan kadar kolesterol total 5-8% dan meningkatkan kadar kolesterol HDL 68-85%.

2.3 Metode Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995). Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloida, dan flavonoida, dengan diketahuinya golongan senyawa aktif yang

dikandung simplisia maka akan mempermudah pemisahan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

Prinsip dasar ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non-polar dalam pelarut non-polar. Serbuk simplisia diekstraksi berturut-turut dengan pelarut yang berbeda polaritasnya (Harborne, 1996). Proses ekstraksi merupakan penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih dengan zat yang diinginkan larut (Voight, 1994).

Menurut Ditjen POM (2000), metode ekstraksi terbagi menjadi dua yaitu ekstraksi cara panas dan cara dingin. Ekstraksi cara panas melibatkan pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung. Adanya panas secara otomatis akan mempercepat proses ekstraksi dibandingkan dengan cara dingin. Beberapa jenis metode ekstraksi cara panas, yaitu soxhlet, digesti, refluks, infusa dan dekok. Sedangkan metode ekstraksi cara dingin dilakukan tanpa pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung dengan tujuan agar senyawa yang diinginkan tidak menjadi rusak. Beberapa jenis metode ekstraksi cara dingin yaitu maserasi dan perkolasi.

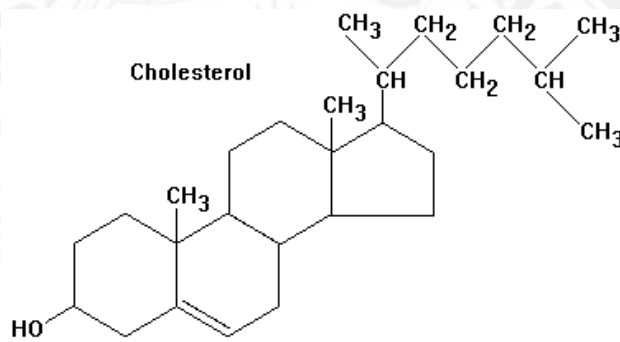
2.3.1 Ekstraksi Maserasi

Maserasi berasal dari kata "*macerare*" artinya melunakkan. Maserat adalah hasil penarikan simplisia dengan cara maserasi, sedangkan maserasi adalah cara penarikan simplisia dengan merendam simplisia tersebut dalam cairan penyari (Syamsuni, 2006). Maserasi adalah proses pengekstrakkan dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya (Ditjen POM, 2000). Prinsip maserasi adalah pengikatan/pelarutan zat aktif berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (*like dissolved like*). Langkah kerjanya yaitu dengan merendam simplisia dalam suatu wadah menggunakan pelarut penyari tertentu selama beberapa hari sambil sesekali diaduk, lalu disaring dan diambil beningnya. Selama ini dikenal beberapa cara untuk mengekstraksi zat aktif dari suatu tanaman ataupun hewan menggunakan pelarut yang cocok. Pelarut tersebut ada yang bersifat "bisa campur air" (contoh : air disebut pelarut polar) dan juga

pelarut yang bersifat “tidak campur air” (contoh : aseton, etil asetat disebut pelarut non polar atau pelarut organik) (Ansel, 2008).

2.4 Kolesterol

Kolesterol adalah lipida struktural (pembentuk struktur sel) yang berfungsi sebagai komponen yang dibutuhkan dalam kebanyakan sel tubuh. Kolesterol merupakan bahan yang menyerupai lilin, sekitar 80% dari kolesterol diproduksi oleh hati dan selebihnya diperoleh dari makanan yang kaya kandungan kolesterol seperti daging, telur dan produk berbasah dasar susu. Kolesterol sangat berguna dalam membantu pembentukan hormon, vitamin D, lapisan pelindung sel syaraf, membangun dinding sel, pelarut vitamin (vitamin A, D, E, K) dan mengembangkan jaringan otak pada anak-anak (Silalahi, 2006).

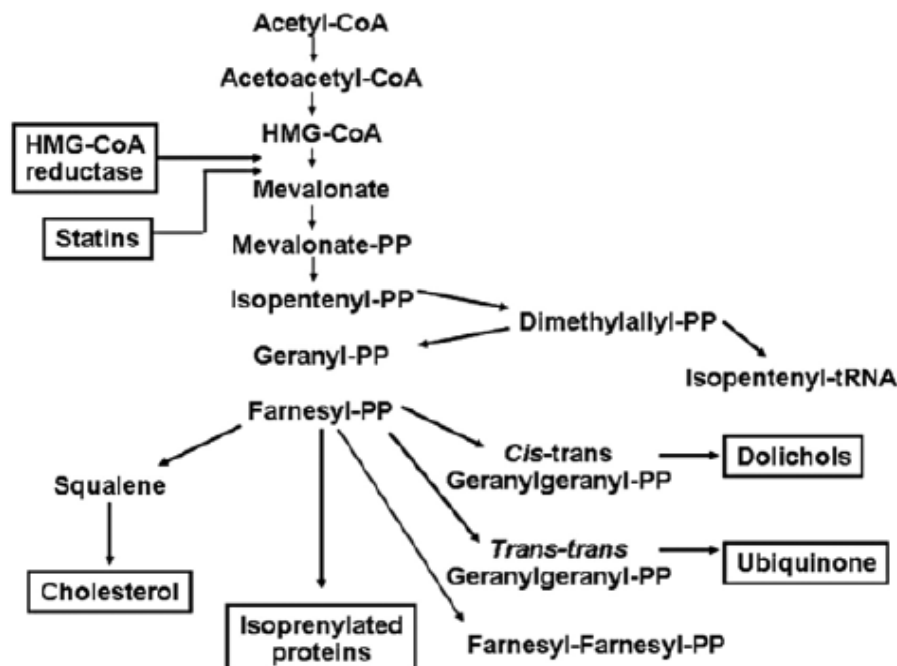


Gambar 2.3 Struktur Kolesterol (Anonin, 2016)

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan kelenjar dan di dalam hati dimana kolesterol disintesis dan disimpan. Kolesterol merupakan bahan pembentukan sejumlah steroid penting, seperti asam empedu, asam folat, hormon-hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron. Sebaliknya kolesterol dapat membahayakan tubuh. Kolesterol bila terdapat dalam jumlah terlalu banyak di dalam darah dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan yang dinamakan aterosklerosis. Bila penyempitan terjadi pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan bila pada pembuluh darah otak penyakit serebrovaskular (Almatsier, 2009).

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi 5 tahap, yaitu: (a) Sintesis mevalonat dari asetil-CoA. (b) Unit isoprenoid dibentuk dari mevalonat melalui

pelepasan CO₂. (c) Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk senyawa antara skualen. (d) Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol. (e) Kolesterol dibentuk dari lanosterol setelah melewati beberapa tahap lebih lanjut, termasuk pelepasan tiga gugus metil (King, 2010). Berikut merupakan gambar jalur biosintesis kolesterol :



Gambar 2.4 Jalur Biosintesis Kolesterol (King, 2010)

2.5 Lipoprotein Plasma

Lipid plasma yang utama adalah kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas yang tidak dapat larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid perlu di modifikasi dalam bentuk lipoprotein yang larut dalam air. Zat-zat lipoprotein bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya (Kosasih *et al.*, 2008).

2.5.1 Kilomikron

Kilomikron adalah bentuk awal lipoprotein, partikel ini diproduksi oleh sel usus halus yang berasal dari lemak dan protein yang dimakan. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka juga ke hati (Tan dan Rahardja, 2007). Ketika kilomikron mencapai jaringan perifer, triasilgliserol pada kilomikron akan dihidrolisis oleh LPL dan asam lemak akan

memasuki sel sehingga tersisa kilomikron dengan ukuran yang lebih kecil dan densitas lebih besar yang disebut kilomikron *remnant*. Partikel sisa ini akan mengambil beberapa kolesterol ester dari HDL. Kilomikron pada keadaan normal hanya berada di plasma setelah makan dan memberikan kenampakan keruh pada plasma (Baynes, 2014).

2.5.2 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL adalah lipoprotein yang terdiri atas 60% trigliserida dan 10-15% kolesterol. VLDL disekresi oleh hati untuk mengangkut kolesterol ke jaringan perifer (Tan dan Rahardja, 2007). Saat disekresikan ke plasma, VLDL akan memperoleh kolesterol ester dan apolipoprotein (apoB dan apoE) dari HDL. Konformasi apoB dan apoE pada VLDL tidak dapat ditangkap oleh reseptor apoB/E sebagaimana LDL. VLDL-trigliserida akan dihidrolisis oleh LPL dimana akan dihasilkan asam lemak bebas yang akan disimpan pada jaringan adiposa dan akan dioksidasi didalam jaringan seperti otot rangka. Deplesi atau penggunaan trigliserid akan menghasilkan produk sisa (*remnants*) berupa IDL (*VLDL remnants*). Beberapa IDL akan langsung diendositosis oleh hati dan sisanya akan dikonversikan menjadi LDL dengan menambahkan trigliserid yang sebelumnya dihilangkan dengan diperantarai oleh enzim *hepatic lipase* (Katzung, 2007; Baynes, 2014).

2.5.3 Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar pada manusia. Partikel LDL mengandung trigliserida sebanyak 10% dan kolesterol 50%. LDL merupakan metabolit VLDL, fungsinya membawa kolesterol ke jaringan perifer (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi serta eliminasi LDL dan VLDL (Suyatna *et al.*, 1995). LDL terbagi menjadi LDL1 (densitas 1,006 – 1,019 g/ml) dan LDL2 (1,019-1,063 g/ml). LDL2 adalah komponen utama LDL didalam plasma dan menyusun 60-70% serum kolesterol. Densitas LDL yang rendah memungkinkan LDL menembus dinding pembuluh darah. Jalur hidrolisa utama LDL adalah katabolisme oleh hepatosit. Kolesterol ester pada LDL akan dihidrolisis untuk menghasilkan kolesterol bebas yang akan digunakan untuk pembentukan membran sel. Pada

keadaan normal, 70% LDL akan dihilangkan dari plasma oleh hepatosit. LDL akan ditangkap oleh reseptor apoB/E (80% reseptor terdapat di hati atau sel) (Katzung, 2007; Talbert, 2008; Baynes, 2014).

2.5.4 High Density Lipoprotein (HDL)

HDL sering disebut kolesterol baik. Kolesterol HDL mengangkut kolesterol lebih sedikit dan mengandung banyak protein. HDL berfungsi membuang kelebihan kolesterol yang dibawa oleh LDL dengan membawanya kembali ke hati dan kemudian diurai kembali. Dengan membawa kelebihan kolesterol yang dibawa oleh LDL, maka HDL membantu mencegah terjadinya pengendapan dan mengurangi terjadinya plak dipembuluh darah yang dapat mengganggu peredaran darah dan membahayakan tubuh. Karena itu kolesterol HDL ini disebut kolesterol baik (Graha, 2010). Komponen HDL ialah 13% kolesterol, kurang dari 5% trigliserida dan kolesterol dalam plasma. Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok dan penderita diabetes yang tidak terkontrol (Suyatna *et al.*, 1995).

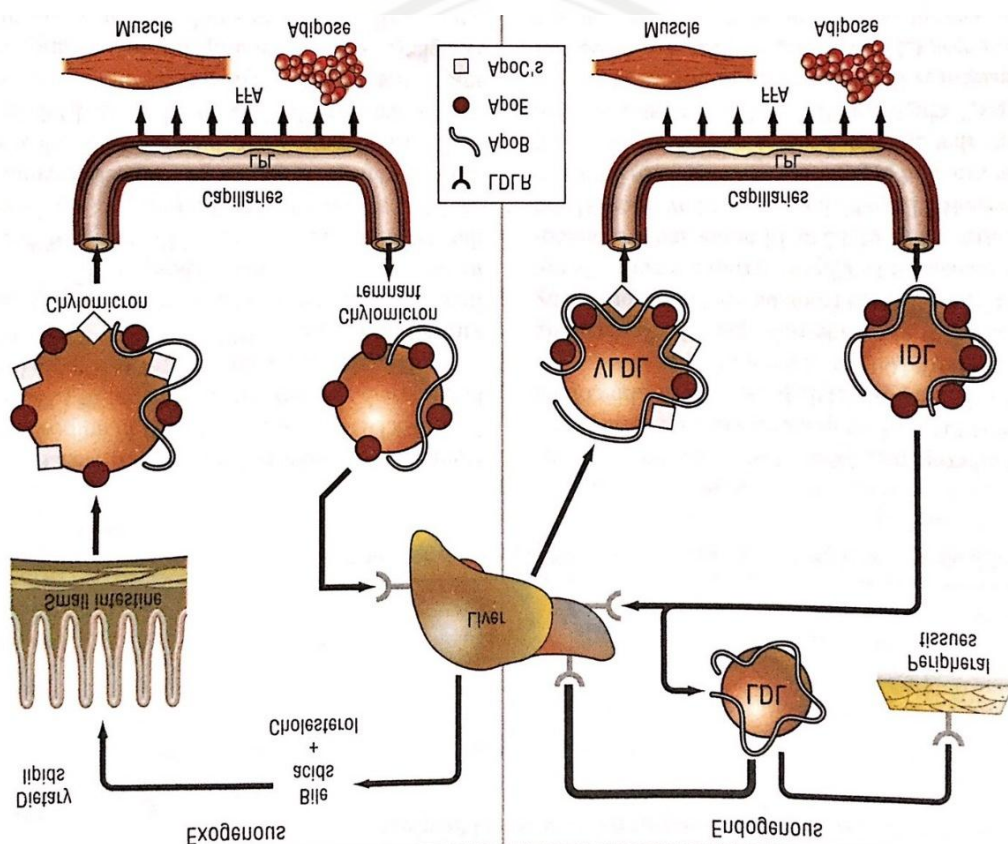
2.6 Metabolisme Lipoprotein

Secara garis besar ada tiga jalur metabolisme lipoprotein yang terjadi di dalam tubuh, yaitu jalur eksogen, endogen dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama lipoprotein berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan jalur terakhir berhubungan dengan metabolisme kolesterol HDL.

2.6.1 Jalur Eksogen

Pada jalur ini, trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan berlemak masuk ke usus dan dicerna. Selain itu, dalam usus juga terdapat kolesterol yang berasal dari hati yang disekresikan bersama dengan empedu ke usus halus. Kedua trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dan hati ini yang terdapat di usus halus disebut lemak eksogen. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida diserap dalam bentuk asam lemak bebas sedangkan kolesterol diserap sebagai kolesterol. Setelah melewati mukosa usus halus, asam lemak bebas akan diubah kembali menjadi trigliserida dan kolesterol diesterifikasi menjadi kolesterol ester. Kedua

jenis molekul ini bersamaan dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang disebut dengan kilomikron. Kilomikron ini kemudian masuk ke saluran limfe dan akhirnya menuju ke aliran darah. Dalam aliran darah kilomikron dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan diserap oleh endotel pembuluh darah dan disimpan sebagai trigliserida kembali pada jaringan adiposa. Namun bila terdapat dalam jumlah banyak, sebagian akan diambil oleh hati untuk membentuk trigliserida hati. Kilomikron sisa yang kaya kolesterol ester disebut kilomikron *remnant* dan akan dibawa ke hati (Shepherd, 2001). Skema jalur eksogen kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Jalur Eksogen dan Endogen Lipoprotein (Kasper DL *et al.*, 2005)

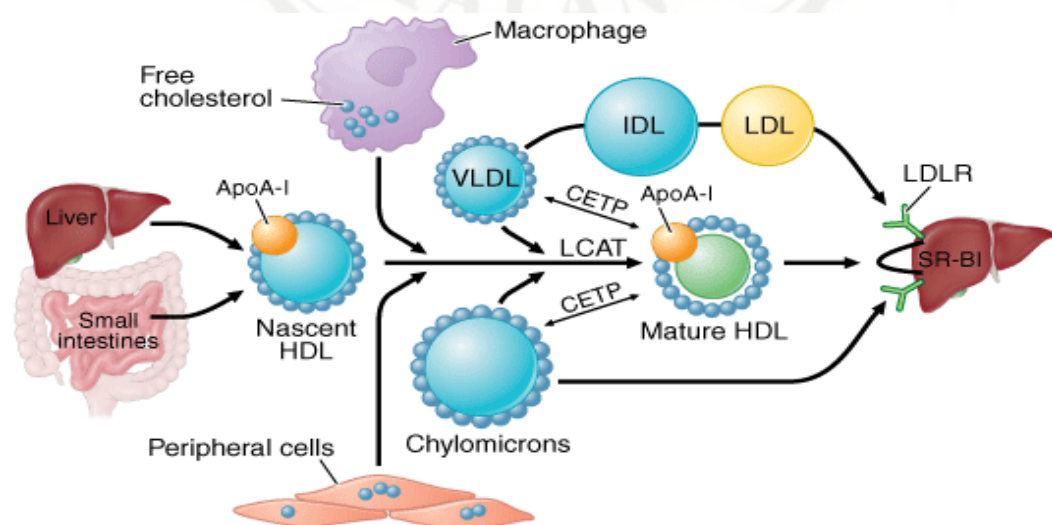
2.6.2 Jalur Endogen

Hati memiliki kemampuan mensintesis kolesterol dan trigliserida. Kedua produk ini disekresikan ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk lipoprotein *very low density lipoprotein* (VLDL) (gambar 2.5). Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) sehingga VLDL berubah menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL). IDL sebagian kembali ke hati dan sebagian lainnya akan dihidrolisis kembali oleh LPL sehingga berubah menjadi *low*

density lipoprotein (LDL). LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lainnya akan dioksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa. Jika konsentrasi kolesterol LDL dalam plasma banyak, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag (Kwiterovich, 2000).

2.6.3 Reverse Cholesterol Transport (RCT)

Jalur ini berkaitan dengan metabolisme kolesterol HDL. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil yang miskin kolesterol dan mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan E. HDL ini disebut HDL *nascent*. HDL ini berasal dari usus halus dan hati. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag dan kemudian berubah menjadi HDL dewasa (**gambar 2.6**). Kolesterol yang telah diambil oleh HDL akan diesterifikasi oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester ini kemudian ditransport dalam dua jalur. Pertama, jalur ke hati dan ditangkap oleh reseptor kolesterol HDL. Jalur kedua, kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian, fungsi HDL sebagai pembersih kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur, yaitu langsung ke hati atau tidak langsung melalui VLDL dan IDL yang akan kembali ke hati (Kwiterovich, 2000).



Gambar 2.6 Reverse Cholesterol Transport (Namrata, 2015)

2.7 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan dimana kadar kolesterol tinggi dalam darah. Kolesterol telah terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah dan mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Selain itu, kolesterol juga diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif (Guyton dan Hall, 2007). Hiperkolesterolemia ditandai dengan kadar kolesterol total > 240 mg/dl dan LDL > 160 mg/dl dengan atau tanpa disertai peningkatan kadar TG dan penurunan HDL (Harikumar *et al*, 2013).

Tabel II.3 Komposisi Ideal Komponen Lemak dalam Tubuh

Pemeriksaan Laboratorium	Kisaran Ideal (mg/dl darah)
Kolesterol Total	120-200
Kilomikron	Negatif (setelah berpuasa 12 jam)
VLDL	1-30
LDL	60-160
HDL	35-65
Perbandingan LDL dengan HDL	< 3.5
Trigliserida	10-160

Sumber : Dipro, 2008

Hiperkolesterolemia merupakan faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis dan meskipun tanpa faktor lain keadaan ini cukup untuk merangsang perkembangan pembentukan lesi. Komponen utama yang terkait dalam meningkatkan resiko ini adalah LDL yang berperan utama dalam mengangkut kolesterol ke jaringan perifer. Sebaliknya kolesterol HDL terkait dalam menurunkan resiko pembentukan lesi aterosklerosis. HDL berperan dalam mobilisasi kolesterol dari berkembang sampai membentuk arteroma. HDL juga berperan dalam mengangkut kolesterol ke hati untuk dieskresi melalui empedu (Kumar *et al*, 2007).

2.8 Terapi Hiperkolesterolemia

2.8.1 Statin (Inhibitor HMG-CoA reduktase)

Obat dari golongan ini adalah obat golongan statin seperti simvastatin, atorvastatin, dan lovastatin. Golongan ini bekerja dengan menghambat HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim pertama pada jalur pembentukan kolesterol dari HMG-CoA. Terhambatnya jalur ini akan menghentikan dihasilkannya mevalonat

sehingga pembentukan kolesterol juga akan terhambat. Efek yang dihasilkan yaitu menurunkan kolesterol LDL secara signifikan, dilaporkan juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL sebesar 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL sebesar 5-15%, dan menurunkan TG sebesar 7-30%. Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan kolesterol VLDL. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol HDL oleh statin sampai sekarang belum jelas (Barter PJ *et al.*, 2007; Grundy SM *et al.*, 1983; Kumar *et al.*, 2013).

Simvastatin merupakan turunan yang dimodifikasi secara kimia dari lovastatin yang dikelola sebagai asam β -hidroksi aktif. Simvastatin dikelola sebagai lakton yang tidak aktif yang harus ditransformasikan di hati ke masing-masing β -hidroksi. Bentuk lakton yang lipofilik dari simvastatin diperkirakan masuk ke hati dengan *simple diffusion*. Dosis awal pemberian obat adalah sebesar 5-10 mg/hari, dengan dosis maksimal 40 mg/hari. Pemberian obat dilakukan pada malam hari (Witztum, 1996).

2.8.2 Fibrat

Fibrat adalah agonis dari PPAR- α . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II. Berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme TG oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II menyebabkan meningkatnya konsentrasi kolesterol HDL. Fibrat dapat menyebabkan miopati, peningkatan enzim hepar, dan kolelitiasis (Davidson *et al.*, 2007; Knopp RH, 1999).

2.8.3 Asam Nikotinat (Niasin)

Asam nikotinat menghambat mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak perifer ke hepar sehingga sintesis TG dan sekresi kolesterol VLDL di hepar berkurang. Asam nikotinat juga mencegah konversi kolesterol VLDL menjadi

kolesterol LDL, mengubah kolesterol LDL dari partikel kecil (*small, dense*) menjadi partikel besar, dan menurunkan konsentrasi Lp(a). Asam nikotinat meningkatkan kolesterol HDL melalui stimulasi produksi apoA-I di hepar. Efek samping penggunaan niasin berupa keluhan pada kulit (ruam, pruritis, *flushing*), keluhan gastrointestinal, DM, dan keluhan musculoskeletal (Grundy *et al.*, 1981; Knopp *et al.*, 1998; Knopp *et al.*, 1985).

2.8.4 Resin Penukar Ion

Obat golongan ini seperti cholestyramine merupakan resin pengganti anion yang berikatan dengan asam empedu dan garam empedu yang bermuatan negatif didalam tubuh. Kompleks resin/asam empedu diekskresikan dalam feses sehingga mencegah asam empedu kembali menuju hepar melalui sirkulasi enterohepatik. Penurunan konsentrasi asam empedu menyebabkan hepatosit meingkatkan konversi alkohol menjadi asam empedu yang mengakibatkan pengisian ulang senyawa ini sehingga konsentrasi kolesterol intraselular menurun. Penurunan ini mengaktifkan produksi pengambilan LDL oleh sel sehingga kadar LDL-plasma akan menurun (Champe, 2009).

2.8.5 Obat Tradisional untuk Kolesterol

Obat dan pengobatan tradisional sebagai antihiperlipidemia sudah ada sejak ribuan tahun lalu, jauh sebelum pelayanan kesehatan dengan obat-obatan modern dikenal masyarakat. Berbagai pengembangan dan penelitian dibidang kesehatan telah dilakukan untuk mengurangi angka kejadian penyakit hiperlipidemia ini. Obat tradisional yang berasal dari tumbuhan selain murah dan mudah di dapat, memiliki efek samping yang jauh lebih rendah dibandingkan obat-obatan kimia. Bukti-bukti empiris dan dukungan ilmiah yang semakin banyak menyebabkan obat herbal semakin populer di kalangan masyarakat dunia (Wijayakusuma, 2005).

Saat ini pun telah banyak beredar obat bahan alam sebagai alternatif pengobatan hiperlipidemia yang telah teregistrasi di Balai Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) antara lain produk jamu Alpukin (ekstrak daun alpukat), Ace Maxs (kombinasi ekstrak kulit manggis dan daun srikaya), JAMKHO (kombinasi ekstrak mengkudu, mahkota dewa dan temulawak), mengkudu, bawang putih dan lain sebagainya. Diketahui ada kandungan tertentu dalam produk-produk tersebut

yang berpengaruh menurunkan kadar kolesterol darah misalnya, flavanoid, allisin, sulfonilurea, linoleat, vitamin C, vitamin E, pektin, diosgenin dan serat. Kandungan-kandungan ini bervariasi sesuai dengan mekanismenya masing-masing dalam menurunkan kadar kolesterol darah (Tri Harjana, 2011).

2.9 Pengukurun Kolesterol

Metode yang sering digunakan dalam penetapan kadar kolesterol total yaitu :

1. Metode Lieberman - Burchad

Prinsip : Reaksi kolesterol dengan asam asetat anhidrida dan asam sulfat pekat akan membentuk senyawa dengan warna hijau dan kecoklatan. Absorben warna ini sebanding dengan kadar kolestrol dalam sampel. Metode kolorimetri langsung dengan reagen Lieberman – Burchad akan menghasilkan penyerapan cahaya dari kolesterol dan ester kolestrol yang berbeda. Ester kolesterol menghasilkan warna yang lebih benyak dibandingkan dengan kolesterol non-ester dan mempunyai bias 10-15 % ketika analisis dilakukan berdasarkan standar kolesterol non-ester. Metode ini memerlukan kerja keras yang disebabkan karena ester kolesterol harus dihidrolisis terlebih dahulu dan kolestrol diekstraksi. Tujuan ekstraksi ini adalah mencegah adanya zat-zat pengganggu yang akan mempengaruhi hasil, contohnya hemoglobin dan billirubin. Metode ini mempunyai kemampuan praktibilitas yang tinggi, meliputi waktu singkat, alat sederhana dan reagen yang stabil (kurang dari 6 bulan). Metode ini mempunyai kekurangan, karena merupakan metode langsung, maka spesifikasinya rendah (untuk sampel yang ditetapkan dengan metode ini tidak boleh dalam keadaan terhemolisis, hiperbilirubin), sensitivitas reagen rendah sukar didapat dan harganya mahal.

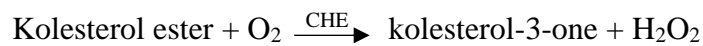
2. Metode Klungsoyr

Prinsip : Alkohol yang digunakan untuk mengendapkan protein dan membebaskan alkohol dari esternya. Reaksi warna yang timbul dengan mereaksikan kolesterol dengan ferichoride, warna yang timbul dutentukan secara fotometri atau kalorimetri.

3. Metode CHOD – PAP

Prinsip : Kolesterol ditemukan setelah hidrolisis enzimatis dan oksidasi. Indikator senyawa quinoneimine terbentuk dari hidrogen peroksida dan 4-aminianipyrine dengan adanya pengaruh katalis peroksidase.

Reaksi :



Penggunaan metode enzimatis dalam penetapan kadar kolesterol dilakukan melalui aksi esterase kolesterol. Ester kolesterol yang ada dalam serum akan diubah menjadi kolesterol bebas dalam serum, kolesterol yang dibebaskan diubah menjadi Δ -4 kolesterol dan hydrogen peroksida melalui aksi oksida kolesterol dalam oksigen yang ada (Hardjoeno, 2003).

2.10 Pakan Aterogenik

Pakan aterogenik adalah pakan yang sengaja dibuat untuk meningkatkan konsentrasi kolesterol darah hewan percobaan. Konsentrasi kolesterol tinggi dalam darah atau hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab penyakit jantung koroner. Menurut Muray *et al.* (1999), kolesterol adalah produk khas hasil metabolisme hewan seperti kuning telur, daging, hati, dan otak. Semua jaringan yang mengandung sel-sel berinti mampu mensintesis kolesterol. Beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan terjadinya kenaikan kolesterol darah akibat konsumsi pakan kaya kolesterol. Santillo *et al.*, (1999) melaporkan bahwa tikus galur Wistar mengalami kenaikan kolesterol darah sebesar 225% setelah diberi pakan kolesterol 1,5% selama 2 bulan. Selain itu, Nofendri (2004) juga melaporkan bahwa terjadi kenaikan kolesterol 181,40% pada tikus setelah diberi pakan kolesterol 12,5% selama 7 hari.

Menurut Lestari dan Muchtadi (1997), makanan untuk meningkatkan konsentrasi kolesterol darah tikus terdiri atas kolesterol 1,5% dari kuning telur ayam, lemak kambing 10%, dan minyak kelapa 1%. Pakan kolesterol 1,5% artinya dalam setiap 100 g pakan terkandung 1,5 g kolesterol. (Kuswinarti dan Sugiono, 1990).

Tabel II.4 Komposisi Pakan Tinggi Lemak

No.	Nama Bahan	Jumlah
1	Lemak kambing	1 Kg
2	Kuning telur puyuh	20 Butir
3	Kuning telur bebek	2 Butir
4	Minyak goreng bekas	100 ml
5	Mentega	250

Selain menggunakan pakan aterogenik, kondisi hiperkolesterol juga dapat ditingkatkan melalui kombinasi dengan propiltiourasil (PTU). Propiltiourasil adalah suatu zat antitiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid, sehingga menghambat pembentukan hormon tiroid. Hormon tiroid ini dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan cara meningkatkan pembentukan reseptor LDL di hati (Kasim *et al.* 2006).

2.11 Tinjauan Hewan Uji (*Rattus norvegicus*)

Menurut Sadgala (2010), taksonomi dari tikus putih yaitu, sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Familia : Muridae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus norvegicus*

Rattus norvegicus atau tikus putih yang sering dijadikan sebagai hewan coba adalah golongan wistar. *Rattus norvegicus* memiliki beberapa keunggulan, yaitu kepala yang lebar, telinga yang panjang dan ekor yang memiliki panjang lebih kecil dari panjang badannya. Selain itu, pemeliharaan dan penanganannya mudah, serta kemampuan reproduksi tinggi (Malole dan Pramono, 1989). Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki kepala besar, ekor yang pendek, memiliki berat 150-200 gram, panjang tubuh 18-25 cm, kepala dan telinga berukuran 20-23 mm (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Berikut merupakan kadar lipid normal pada tikus, yaitu:

Tabel II.5 Data Profil Lipid Normal pada Tikus Wistar

Profil Kadar Kolesterol	Nilai
LDL	7-27,2 mg/ dL
HDL	35-85 mg/ dL
TG	27,88-29,44 mg/ dL
Total kolesterol	10-54 mg/ dL

Sumber : Herwiyarirasanta, 2010; Hartoyo, 2008 ; Harini, 2009

